

Hypertension pulmonaire des maladies respiratoires et cardiaques chroniques

Une hypertension pulmonaire modérée complique fréquemment l'hypoxie résultant des maladies respiratoires chroniques, BPCO notamment, mais elle est parfois anormalement élevée (disproportionnée). Dans les cardiopathies gauches, l'hypertension postcapillaire peut entraîner le développement d'une hypertension pulmonaire précapillaire.

Jean-François Cordier *

L'hypertension pulmonaire (HTP) des maladies respiratoires chroniques, désignée auparavant par la terminologie de « cœur pulmonaire chronique » (avec insuffisance ventriculaire droite) utilisée pour la première fois par P.D. White¹ en latin (*cor pulmonale*), est associée à différentes affections responsables d'hypoxie chronique (bronchopneumopathie chronique obstructive, [BPCO], fibrose pulmonaire idiopathique, notamment). Cette hypertension pulmonaire liée à une augmentation des résistances des artérioles pulmonaires est précapillaire. Dans les maladies chroniques du cœur gauche, l'hypertension pulmonaire précapillaire est secondaire à une hypertension capillaire passive (HTP postcapillaire) bien mise en évidence autrefois dans le « poumon des mitraux » où la chirurgie efficace du rétrécissement mitral a montré sa réversibilité souvent complète.

Les avancées considérables dans la connaissance et le traitement de l'hypertension pulmonaire ont conduit à un réexamen de cette pathologie, d'autant plus que BPCO et pathologie cardiaque sont souvent intriquées, notamment chez les personnes âgées.²

HYPERTENSION PULMONAIRE DES MALADIES RESPIRATOIRES CHRONIQUES

Plusieurs mécanismes interviennent dans l'hypertension pulmonaire des maladies parenchymateuses pulmonaires chroniques, principalement les lésions anatomiques (une amputation du lit vasculaire supérieure à 60 % peut entraîner une HTP) et l'hypoxie alvéolaire chronique. Si l'hypoxie alvéolaire aiguë entraîne une vasoconstriction immédiate responsable d'une augmentation des résis-

* Service de pneumologie, centre de référence des maladies orphelines pulmonaires, hôpital cardiovasculaire et pneumologique Louis-Pradel, 69677 Lyon (Bron) Cedex, France. Courriel : jean-francois.cordier@chu-lyon.fr

tances vasculaires pulmonaires et une hypertension pulmonaire, l'hypoxie chronique entraîne un remodelage vasculaire pulmonaire des artéioles avec les mêmes conséquences, mais fixées. Les principales affections respiratoires chroniques susceptibles d'entraîner une hypertension pulmonaire figurent dans le tableau 1.

D'une manière générale, dans les différentes maladies respiratoires chroniques avec hypoxie, la progression de l'hypertension pulmonaire est lente, et elle n'atteint pas des valeurs élevées (> 35 mmHg), comme cela a été montré chez les patients atteints de BPCO.³

Chez ces patients, la progression de la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm), de l'ordre de 0,5 mmHg par an, est corrélée avec la pression artérielle en oxygène (PaO₂). La responsabilité de l'hypoxie a été confirmée par la diminution de l'insuffisance ventriculaire droite depuis que l'oxygénothérapie de longue durée (OLD) est prescrite chez les patients avec BPCO ayant une PaO₂ inférieure à 55-60 mmHg, sous réserve d'une durée d'utilisation de plus de 15 heures sur 24. Cette OLD entraîne une stabilisation ou une régression modérée de l'hypertension pulmonaire (surtout nette lorsque l'oxygénothérapie est prolongée plus de 16-18 heures sur 24).

Le niveau d'hypertension pulmonaire au cours de la BPCO, des pneumopathies interstitielles, des troubles du sommeil, est généralement modéré, compris entre 20 et 25-30 mmHg de PAPm. La PAPm peut augmenter dans certaines circonstances : à l'effort (avec un doublement de la PAP de repos), durant le sommeil, lors d'épisodes de désaturation oxyhémoglobinique, et lors des exacerbations de BPCO.

Un concept nouveau est apparu au cours des dernières années : celui d'hypertension pulmonaire « disproportionnée ». Ce terme désigne une hypertension pulmonaire avec PAPm supérieure à 35-40 mmHg au repos, nettement plus élevée que les valeurs moyennes habituellement

Principales affections respiratoires chroniques pouvant entraîner une hypertension pulmonaire

- Bronchopneumopathie chronique obstructive
- Pneumopathies interstitielles diffuses (fibrose pulmonaire idiopathique notamment)
- Troubles respiratoires du sommeil
- Hypoventilation alvéolaire
- Habitant en haute altitude
- Déformation thoracique et atteintes parenchymateuses avec trouble ventilatoire restrictif
- Autres affections respiratoires : sarcoïdose (stade IV principalement); granulomatose à cellules de Langerhans (histiocytose X)

Tableau 1

CE QUI EST NOUVEAU

- L'hypertension pulmonaire des maladies respiratoires chroniques est recherchée actuellement de manière plus systématique, et reconnue avant le stade de défaillance cardiaque droite.
- L'analyse plus précise de la part postcapillaire (passive) et de la part précapillaire (par remodelage vasculaire pulmonaire) de l'hypertension pulmonaire des cardiopathies gauches permet une prise en charge plus précise.
- L'intrication, au cours de la BPCO, de l'hypertension pulmonaire précapillaire conséquence de l'hypoxémie chronique, et de l'hypertension postcapillaire d'une cardiomyopathie gauche fréquemment associée implique une évaluation spécialisée.

observées dans les maladies respiratoires parenchymateuses chroniques, qui contraste avec une atteinte ventilatoire pour laquelle l'hypertension pulmonaire est habituellement moindre. Chez ces patients, la dyspnée est intense, le transfert du monoxyde de carbone très abaissé, et l'hypoxémie sévère. Cette hypertension pulmonaire disproportionnée s'observe principalement dans la BPCO et les pneumopathies interstitielles (en particulier la fibrose pulmonaire idiopathique). Une hypertension pulmonaire sévère (PAPm ≥ 40 mmHg) avec la BPCO pour seule cause a été observée chez 1,1 % des patients.⁴ Le mécanisme de survenue d'une hypertension pulmonaire disproportionnée est assez mal connu. Des facteurs d'origine génétique interviennent probablement, comme cela a été montré dans la BPCO par l'étude du polymorphisme fonctionnel du promoteur du gène codant le transporteur de la sérotonine : la PAPm est plus élevée chez les patients homozygotes pour la forme longue (LL) du promoteur du gène, malgré un volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) supérieur, que chez les patients homozygotes pour la forme courte (SS) ou hétérozygotes (LS).⁵ Il est vraisemblable qu'interviennent d'autres mécanismes que l'hypoxie, et probablement chez certains patients une vasculopathie relativement « autonome ». On peut souligner qu'au cours de la sclérodémie systémique, pneumopathie interstitielle et hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) peuvent survenir isolément, mais peuvent également être associées (l'HTAP apparaissant alors « disproportionnée » par rapport à la pneumopathie interstitielle, alors qu'il s'agit plus vraisemblablement de la coexistence de pneumopathie interstitielle et d'HTAP distinctes).

L'hypertension pulmonaire au cours des pneumopathies interstitielles est maintenant mieux connue.⁶

Dans la fibrose pulmonaire idiopathique, la prévalence de l'hypertension pulmonaire reste imprécise, mais elle a été mise en évidence chez 45 à 85 % des patients évalués pour transplantation pulmonaire (avec un pourcentage

de patients avec PAPm > 40 mmHg d'environ 10 %). L'hypertension pulmonaire est un facteur pronostique péjoratif pour la survie, elle n'est pas corrélée avec les volumes pulmonaires, et en particulier la capacité vitale, mais elle s'associe à un facteur de transfert du CO bas, à une diminution de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes, à une désaturation oxyhémoglobinique à l'exercice, et surtout à une diminution de la capacité d'exercice. Si le rôle de l'hypoxie dans la survenue de l'hypertension pulmonaire est probable, un remodelage vasculaire pulmonaire sous l'action de cytokines et facteurs de croissance pourrait intervenir.⁷⁻⁹

L'hypertension pulmonaire au cours des autres pneumopathies interstitielles est plus rare. L'hypertension pulmonaire est fréquente dans le syndrome d'emphysème et fibrose pulmonaire combinés, représentant un facteur pronostique défavorable de mortalité.¹⁰ Au cours de la sarcoïdose, sa prévalence a été évaluée à 6 % chez des patients non sélectionnés,¹¹ mais à 74 % chez des patients évalués pour transplantation pulmonaire (laquelle est rarement nécessaire au cours de la sarcoïdose).¹²

L'hypertension pulmonaire dans la sarcoïdose est plus souvent associée à la fibrose pulmonaire, mais elle est de niveau plus élevé chez les patients sans fibrose, par vasculopathie (l'atteinte vasculaire sarcoïdique prédomine au niveau veineux pulmonaire).¹³ L'hypertension pulmonaire est pratiquement constante au cours de la granulomatose à cellules de Langerhans (histiocytose X) chez les patients évalués pour transplantation, avec une PAPm supérieure ou égale à 35 mmHg chez environ trois quarts des patients.^{14, 15}

Le diagnostic de l'hypertension pulmonaire des maladies respiratoires chroniques comporte un dépistage par mesure du taux de BNP (*brain natriuretic peptide*) et un examen échographique cardiaque (au cours de la BPCO, l'échogénicité n'est toutefois pas toujours optimale). Le diagnostic définitif d'hypertension pulmonaire se fonde sur les mesures hémodynamiques par cathétérisme cardiaque droit, d'autant plus que la prévalence élevée de cardiomyopathie associée à la BPCO amène à rechercher systématiquement une possible participation du cœur gauche à l'hypertension pulmonaire.

Au cours des maladies respiratoires chroniques avec hypertension pulmonaire, la correction de l'hypoxémie est la première mesure thérapeutique à mettre en œuvre : l'oxygénothérapie au repos est prescrite en cas d'hypoxémie constatée dans cette circonstance ; la mesure de la saturation oxyhémoglobinique à l'exercice (au test de marche de 6 minutes notamment) permet de mettre en évidence une hypoxie d'effort et la prescription d'une oxygénothérapie de déambulation ; en l'absence d'hypoxémie de repos devant une hypertension pulmonaire chez un patient atteint de maladie respiratoire chronique, il est nécessaire de faire une oxymétrie nocturne pour dépister une hypoxémie chronique relevant d'une oxygénothéra-

pie nocturne, éventuellement associée au traitement mécanique d'éventuels troubles respiratoires du sommeil (syndrome d'apnées obstructives du sommeil, hypoventilation nocturne).

Les diurétiques (de l'anse et anti-aldostérone) sont indispensables, en particulier s'il existe des signes d'insuffisance ventriculaire droite.

L'indication de traitements spécifiques de l'hypertension pulmonaire semble logique lorsque le niveau d'hypertension est élevé, si l'on estime qu'il existe un mécanisme autre que la seule hypoxie dans sa genèse ; mais on ne dispose pas actuellement d'études permettant de valider cette indication.

HYPERTENSION PULMONAIRE DES MALADIES CARDIAQUES CHRONIQUES

Les maladies cardiaques chroniques (autres que l'hypertension artérielle pulmonaire des cardiopathies congénitales avec shunt [v. page 2014]) sont des causes d'hypertension pulmonaire.

L'étude clinique en a été faite autrefois de manière approfondie au cours du rétrécissement mitral (sténose mitrale), avant que la chirurgie cardiaque n'en permette la correction (d'abord par commissurotomie par voie auriculaire gauche, puis par remplacement valvulaire).

POUR LA PRATIQUE

- L'hypertension pulmonaire des maladies respiratoires et cardiaques chroniques précède la survenue de l'insuffisance ventriculaire droite qui se manifeste principalement par une augmentation de la dyspnée et un œdème des membres inférieurs.
- L'hypertension pulmonaire de l'insuffisance respiratoire chronique est la conséquence de l'hypoxémie, dont la correction par OLD est la première mesure thérapeutique à mettre en œuvre.
- Le dépistage de l'hypertension pulmonaire se fonde sur l'échographie cardiaque et la mesure du taux de BNP ; en cas d'hypertension pulmonaire disproportionnée (de niveau plus élevé qu'habituellement au cours d'une maladie respiratoire ou cardiaque chronique), une évaluation hémodynamique par cathétérisme cardiaque est nécessaire dans la plupart des cas.
- Au cours des maladies cardiaques chroniques, l'élévation de la pression capillaire pulmonaire peut entraîner une modification artériolaire pulmonaire avec hypertension pulmonaire précapillaire.
- BPCO et insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée (insuffisance cardiaque « diastolique ») chez les personnes âgées sont des causes fréquentes d'hypertension pulmonaire, souvent intriquées.

Le rétrécissement mitral a été longtemps la conséquence d'une endocardite au cours du rhumatisme articulaire aigu d'origine streptococcique; l'évolution chronique de la sténose, en une dizaine d'années, entraînait des répercussions hémodynamiques et cliniques avec plusieurs stades.

Le premier stade était celui d'une augmentation des pressions dans l'oreillette gauche, entraînant sa dilatation, et souvent des troubles du rythme. Cette hyperpression dans l'oreillette gauche s'accompagnait d'une distension passive des veines pulmonaires et d'une hypertension capillaire pulmonaire (reflétant la pression auriculaire gauche); lorsque l'élévation de pression capillaire était importante (au-delà de 35 mmHg), se produisait un œdème pulmonaire avec exsudation sérohémodorragique intra-alvéolaire (lors d'à-coups de pression) avec des hémoptysies (« rétrécissement mitral hémoptoïque »).

L'hypertension pulmonaire, d'abord conséquence passive de l'élévation de la pression capillaire (HTP postcapillaire, avec au cathétérisme une augmentation de la pression artérielle pulmonaire d'occlusion [PAPO]), entraînait progressivement une modification de la paroi artériolaire pulmonaire (remodelage vasculaire), et le développement consécutif d'une hypertension pulmonaire précapillaire (cette HTP précapillaire « protégeant » alors le lit capillaire, empêchant ainsi les épisodes d'œdème pulmonaire). L'évolution de cette hypertension pulmonaire précapillaire se faisait ensuite vers l'insuffisance ventriculaire droite.

La chirurgie de remplacement valvulaire, dans les années 1960, a permis de constater la chute rapide (en quelques jours) de la PAPm après la mise en place de prothèse, avec augmentation parallèle du débit cardiaque et chute des résistances vasculaires pulmonaires; cette amélioration se poursuivait ensuite, aboutissant à la correction (pas toujours complète) de l'hypertension pulmonaire à long terme.^{16, 17}

Principales cardiopathies gauches pouvant entraîner une hypertension pulmonaire

→ Dysfonction systolique ventriculaire gauche

- Ischémique
- Non ischémique
 - cardiomyopathie non obstructive dilatée
 - valvulopathies : insuffisance mitrale, rétrécissement mitral, insuffisance aortique, rétrécissement aortique

→ Dysfonction diastolique ventriculaire gauche

- Cardiomyopathies restrictives et constrictives
- Cardiomyopathie hypertensive et hypertrophique
- Dysfonction diastolique des personnes âgées, ou idiopathique

Tableau 2

Les cardiopathies gauches pouvant actuellement conduire à une hypertension pulmonaire sont multiples : ce sont toutes les circonstances où il existe une élévation de pression ventriculaire gauche et/ou de l'oreillette gauche, notamment en cas de dysfonction diastolique ventriculaire (surtout s'il existe une insuffisance mitrale associée) et dans lesquelles l'hypertension pulmonaire postcapillaire peut s'accompagner d'une vasoconstriction « réactionnelle » artérielle pulmonaire, et d'un remodelage vasculaire.¹⁸⁻²⁰

Les principales cardiopathies gauches causes d'hypertension pulmonaire figurent dans le tableau 2.

On admet qu'il y a hypertension pulmonaire précapillaire (ou à composante précapillaire) dans une cardiopathie gauche, lorsqu'il y a une augmentation du gradient transpulmonaire (GTP) [PAPm – PAPO > 12 mmHg], avec augmentation des résistances artériolaires pulmonaires. Dans ces cas, l'hypertension pulmonaire apparaît donc nettement supérieure à la seule hypertension pulmonaire postcapillaire passive induite par l'élévation de pression dans les cavités cardiaques gauches.

Un gradient transpulmonaire élevé (> 12-15 mmHg) est présent chez près de 20 % des patients évalués pour transplantation cardiaque.²¹ L'hypertension pulmonaire se normalise en règle générale dans la semaine après la transplantation, mais elle constitue un facteur de risque de décès précoce après transplantation cardiaque.²² L'évaluation prétransplantation de l'hémodynamique pulmonaire doit prendre en compte le risque de défaillance cardiaque droite postopératoire. En effet, lors de la transplantation cardiaque, le ventricule droit (normal) du donneur, s'il est soumis brutalement à des résistances vasculaires élevées du poumon du receveur, peut être incapable de maintenir un débit cardiaque suffisant pour remplir le ventricule gauche. Le risque de défaillance cardiaque apparaît donc dès que la circulation extracorporelle mise en place pour réalisation de la transplantation est arrêtée.

Un remodelage vasculaire avec hypertrophie de la média des artères pulmonaires a été mis en évidence chez les patients avec défaillance cardiaque conduisant à la transplantation, avec une épaisseur de la média artérielle plus élevée chez les patients avec GTP supérieur à 12 mmHg.²³

L'utilisation de vasodilatateurs (NO, iloprost, sildénafil) en prétransplantation permet de mettre en évidence respectivement la part réversible et fixée de l'hypertension pulmonaire. Les patients avec hypertension pulmonaire réversible ont une survie identique à celle des patients sans hypertension pulmonaire. L'hypertension peut être réversible après traitement prolongé par prostacycline, permettant alors la transplantation.²⁴ L'objectif est d'atteindre un GTP inférieur ou égal à 12 mmHg et des résistances vasculaires pulmonaires inférieures ou égales à 250 dynes. sec. cm⁻⁵.²⁵ Le sildénafil peut diminuer le gradient transpulmonaire et augmenter le débit cardiaque chez les patients exclus de la transplantation cardiaque en raison d'une hypertension pulmonaire, jusqu'à un niveau permettant la transplantation.²⁶

Le traitement de l'hypertension pulmonaire postcapillaire avec composante précapillaire est d'abord le traitement de l'insuffisance cardiaque (inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, diurétique de l'anse, et antagoniste du récepteur de l'aldostérone). Dans le cas où il existe une hypertension pulmonaire précapillaire élevée « fixée », l'utilisation d'un traitement spécifique du type de celui de l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique peut se discuter, mais les médicaments utilisés dans ce type de traitement ne peuvent pas être actuellement recommandés de manière précise.

CONCLUSION

Compte tenu de la prévalence élevée des maladies parenchymateuses pulmonaires chroniques (BPCO notamment) et des maladies cardiaques entraînant une dysfonction ventriculaire gauche diastolique, en particulier chez les personnes âgées, l'hypertension pulmonaire (parfois de niveau élevé, disproportionnée) est reconnue de plus en plus fréquemment. L'oxygénothérapie en cas d'hypoxémie, et le traitement de l'insuffisance cardiaque gauche, si elle est présente, sont les mesures thérapeutiques principales. L'efficacité des traitements actuels de l'hypertension artérielle pulmonaire, notamment idiopathique, permet d'espérer leur utilité dans cette pathologie, qui reste toutefois à démontrer. ■

L'auteur déclare avoir participé à des activités d'essais cliniques et/ou conseil et/ou conférences, colloques, actions de formation, pour Actelion, Glaxo, et Pfizer.

SUMMARY Pulmonary hypertension in chronic respiratory and cardiac diseases

Pulmonary hypertension (PH) is frequent in the course of chronic respiratory diseases with hypoxia which leads to vascular remodeling, especially chronic obstructive pulmonary disease and idiopathic pulmonary fibrosis. PH is usually moderate but may be disproportionate in some patients. In the chronic diseases of the left heart, increased atrial pressure results in pulmonary venous distension and passive PH (post-capillary) which may further lead to precapillary hypertension. A precise diagnosis of PH in chronic respiratory and cardiac diseases requires right heart catheterization. The possible role of specific treatments of PH in these disorders is not established. *Rev Prat 2008 ; 58 : 2019-23*

RÉSUMÉ Hypertension pulmonaire des maladies respiratoires et cardiaques chroniques

L'hypertension pulmonaire est fréquente au cours des maladies respiratoires chroniques avec hypoxie qui entraîne un remodelage vasculaire, en particulier la bronchopneumopathie chronique obstructive et la fibrose pulmonaire idiopathique. L'hypertension pulmonaire est habituellement modérée, mais peut être disproportionnée chez certains patients. Dans les maladies chroniques du cœur gauche, l'augmentation de pression dans l'oreillette entraîne une distension veineuse pulmonaire et une hypertension pulmonaire passive (postcapillaire) qui peut entraîner une hypertension précapillaire. Le diagnostic précis de l'hypertension pulmonaire des maladies respiratoires et cardiaques chroniques nécessite un cathétérisme cardiaque droit. Le rôle possible des traitements spécifiques de l'hypertension pulmonaire dans ces maladies n'est pas établi.

RÉFÉRENCES

- White PD. Heart disease. New York: Mac Millan Company; 1931.
- Han MK, McLaughlin VV, Criner GJ, Martinez FJ. Pulmonary diseases and the heart. *Circulation* 2007;116:2992-3005.
- Chaouat A, Canuet M, Gomez E, Chabot F, Weitzenblum E. Hypertension pulmonaire des affections respiratoires chroniques. *Rev Mal Respir* 2007;24:509-21.
- Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:189-94.
- Eddahibi S, Chaouat A, Morrell N, et al. Polymorphism of the serotonin transporter gene and pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003;108:1839-44.
- Nathan SD. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Int J Clin Pract* 2008;160:21-8.
- Nathan SD, Noble PW, Tudor RM. Idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension: connecting the dots. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:875-80.
- Fell CD, Martinez FJ. The impact of pulmonary arterial hypertension on idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007;131:641-3.
- Patel NM, Lederer DJ, Borczuk AC, Kawut SM. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007;132:998-1006.
- Cordier JF. Fibrose pulmonaire idiopathique. *Rev Prat* 2007;57:2227-42.
- Handa T, Nagai S, Miki S, et al. Incidence of pulmonary hypertension and its clinical relevance in patients with sarcoidosis. *Chest* 2006;129:1246-52.
- Shorr AF, Helman DL, Davies DB, Nathan SD. Pulmonary hypertension in advanced sarcoidosis: epidemiology and clinical characteristics. *Eur Respir J* 2005;25:783-8.
- Nunes H, Humbert M, Capron F, et al. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis: mechanisms, haemodynamics and prognosis. *Thorax* 2006;61:68-74.
- Dauriat G, Mai H, Thabut G, et al. Lung transplantation for pulmonary langerhans' cell histiocytosis: a multicenter analysis. *Transplantation* 2006;81:746-50.
- Fartoukh M, Humbert M, Capron F, et al. Severe pulmonary hypertension in histiocytosis X. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:216-23.
- Dalen JE, Matloff JM, Evans GL, et al. Early reduction of pulmonary vascular resistance after mitral-valve replacement. *N Engl J Med* 1967;277:387-94.
- Braunwald E, Braunwald NS, Ross J Jr, Morrow AG. Effects of mitral-valve replacement on the pulmonary vascular dynamics of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1965;273:509-14.
- Zagol BW, Wodi LA, Davis RC, Newman KP. A hyperactive pulmonary vasculature in response to chronic mitral regurgitation. *Am J Med Sci* 2007;333:390-3.
- Forfia PR. Approach to patients with heart failure and pulmonary hypertension. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2007;9:302-9.
- Oudiz RJ. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Clin Chest Med* 2007;28:233-41.
- Bourge RC, Kirklin JK, Naftel DC, White C, Mason DA, Epstein AE. Analysis and predictors of pulmonary vascular resistance after cardiac transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:432-44.
- Murali S, Kormos RL, Uretsky BF, et al. Preoperative pulmonary hemodynamics and early mortality after orthotopic cardiac transplantation: the Pittsburgh experience. *Am Heart J* 1993;126:896-904.
- Delgado JF, Conde E, Sanchez V, et al. Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension due to chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;7:1011-6.
- Klotz S, Deng MC, Hanafy D, et al. Reversible pulmonary hypertension in heart transplant candidates: pretransplant evaluation and outcome after orthotopic heart transplantation. *Eur J Heart Fail* 2003;5:645-53.
- Braun S, Schrotter H, Schmeisser A, Strasser RH. Evaluation of pulmonary vascular response to inhaled iloprost in heart transplant candidates with pulmonary venous hypertension. *Int J Cardiol* 2007;115:67-72.
- Jabbour A, Keogh A, Hayward C, Macdonald P. Chronic sildenafil lowers transpulmonary gradient and improves cardiac output allowing successful heart transplantation. *Eur J Heart Fail* 2007;9:674-7.